

Es wird behauptet, dass bei Anwendung von 5,5-Diäthylthiothiazolidin-4-one im Rahmen einer Kombinations-therapie mit metabolischen Wechselwirkungen zu rechnen ist, wobei diese Verbindung in den ersten Stunden nach der Applikation zunächst die Blutkonzentration anderer Arzneistoffe hemmt und schließlich zu einer Enzyminduktion führt, die unter Berücksichtigung der relativ hohen Dosierung im Vergleich zur therapeutischen Dosis weniger stark ausgeprägt ist als bei bekannten, ausgesprochen potenten Induktoren.

Bei Patenten Dipl.-Pharm. H. Kötter und Frau U. Mündlich bedanken wir uns für wertvolle fachliche Mitarbeit.

Literatur

1. Boeckert, H.-H., J. Burschtein und S. Pfeiffer, Pharmazie 28, 124 (1973)
2. Boeckert, H.-H., J. Burschtein und S. Pfeiffer, ibid. 28, 279 (1973)
3. Boeckert, H.-H., J. Burschtein, S. Pfeiffer und R. Krag, ibid. 28, 429 (1973)
4. Boeckert, H.-H., J. Burschtein-Orgass und S. Pfeiffer, ibid. 28, 625 (1973)
5. Burschtein, J., H.-H. Boeckert und S. Pfeiffer, ibid. 28, 625 (1973)
6. Burschtein, J., und S. Pfeiffer, ibid. 27, 521 (1972)
7. Stolz, H., H. Wandersich und A. Stort, ibid. 28, 88 (1973)

Eingegangen am 5. Juli 1973

Dr. H.-H. Boeckert
Prof. Dr. S. Pfeiffer
DDR - 112 Berlin-Wilhelms
Goethestr. 84

Pharmazie 28, H. 10 (1973)

Hygiene-Institut der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Lehrstuhl für Allgemeine und Kommunitäre Hygiene

Papierchromatographische Unterscheidung von Nylon® und Perlon® L (Dederon®) unter Verwendung unterschiedlicher Filtrik-Papierarten

H. THIELEMAN

Die Hydrolyseprodukte von Nylon® (Adipinsäure und Hexamethylendiamin) und Perlon® L (Dederon®; ε-Aminocapronsäure) wurden an Filtrik-Spezialpapieren für die PC der Spezialpapierfabrik Niederschlag des VEB Freiburger Zellstoff- und Papierfabrik zu Weißenborn (DDR) getrennt und unter Verwendung von Bromkresolgrünlösung als Sprühreagenz (Herstellung: 0,04 g Bromkresolgrün werden in 100 ml Äthanol gelöst und mit 0,1 N NaOH bis zur eben auftretenden Blaufärbung versetzt) identifiziert.

Verwendet man als Laufmittelsystem ein Gemisch aus Butanol/Ameisensäure/Wasser (40:30:40), so erhält man nach dem Entwickeln der an der Luft getrockneten Papierchromatogramme mit Bromkresolgrünlösung für Hexamethylendiamin einen blauen, für Adipinsäure und ε-Aminocapronsäure einen gelben Fleck auf blaugrünem Untergrund. Die Chromatogramme

Tabelle R_F-Werte der Hydrolyseprodukte von Nylon und Perlon L (Dederon) an unterschiedlichen Papierarten

| Papierarten | Laufzeit (h) | Laufstrecke (cm) | R _F -Wert Adipinsäure | Hexamethylendiamin | ε-Aminocapronsäure |
|-------------|--------------|------------------|----------------------------------|--------------------|--------------------|
| FN 1 | 18 | 22 | 0,92 | 0,45 | 0,39 |
| FN 2 | 20 | 27 | 0,75 | 0,21 | 0,32 |
| FN 4 | 17 | 25 | 0,88 | 0,25 | 0,30 |
| FN 5 | 10 | 18 | 0,73 | 0,17 | 0,25 |
| FN 6 | 10 | 18 | 0,73 | 0,10 | 0,30 |
| FN 7 | 7 | 20 | 0,80 | 0,33 | 0,42 |
| FN 8 | 6 | 17 | 0,84 | 0,60 | 0,35 |

können zur besseren Sichtbarmachung der Hydrolyseprodukte kurze Zeit im Trockenschrank bei etwa 100 °C aufbewahrt werden. Die Ergebnisse sind in der Tab. aufgeführt.

Eingegangen am 28. Juli 1973

Dr. rer. nat. Dipl.-Chem. H. Thieleman
DDR - 688 Halle/Stade
Prinzipalstr. 1, Haus 26

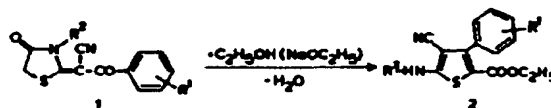
Städt. Biologie-Chemie der Pädagogischen Hochschule „Ludwig Rössner“ Götting

Reaktivität und biologische Wirkung in der Thiasolreihe

S. Henschel, R. Biele, Eintragung der 2-Iminothiasolidin-4-one

H. DIERCKE und P. KREY

Sowohl substituierte Thiasolidin-4-one [3] als auch Thiophene [8] sind seit längerem als biologisch aktiv beschrieben. In jüngster Zeit wurde besonders über 2-Iminothiasolidin-4-one und deren 5-Arylidenderivate berichtet. Derartige Verbindungen können hypoglykämische [12], tuberkulostatische [13], spasmolytische [5], aber auch nematizide [9] und fungizide [1, 9, 11] Eigenschaften besitzen.



Im Rahmen unserer Untersuchungen über Struktur-Wirkungsbeziehungen in der Thiasolreihe [10] haben wir auch Thiasolidin-4-one 1 durch basenkatalysierte Umsetzung von α-Aroyl-α-cyanthioacetamiden mit α-Halogencarbonsäuren bzw. -estern synthetisiert und daraus mit substituierten Benzaldehyden die entsprechenden 5-Benzylidenderivate erhalten [4].

Der Grundkörper dieser Reihe (1: R¹ = H, R² = C₆H₅) wurde bereits kurz vorher beschrieben [2].

Tabelle 5-Anilino-3-aryl-4-cyanthiophen-2-carbonsäureethylester(2)

| S | R ¹ | R ² | Schmp. (°C) | Ausbeute (%) |
|---|----------------|--|-------------|--------------|
| a | 4-Cl | C ₆ H ₅ | 203—204 | 63 |
| b | H | 4-Cl—C ₆ H ₄ | 218—220 | 68 |
| c | H | 4-CH ₃ —C ₆ H ₄ | 196—199 | 67 |

Gesell und Mitarb. [6] konnten 2-Dicyanmethyliden-3-phenylthiasolidin-4-on in Äthanol/Natriumäthylat zu 2-Amino-5-anilino-4-cyanthiophen-2-carbonsäureethylester umlagern. Bei der von uns unter analogen Bedingungen durchgeführten Reaktion erlitten die Thiasolidin-4-one 1 zwar ebenfalls eine Ringöffnung, der nachfolgende erneute Ringschluß verläuft jedoch nicht wie vorher über eine Nitrilcyclisierung, sondern führt durch eine aldolartige C-2/C-3-Bindungsknüpfung zu 5-Anilino-3-aryl-4-cyanthiophen-2-carbonsäureethylestern 2.

Die Strukturen der Verbindungen 2 wurden durch elementaranalytische und spektroskopische Daten (IR in Nujol: CN 2200 cm⁻¹) gesichert [7].

Experimenteller Teil

5-Anilino-3-aryl-4-cyanthiophen-2-carbonsäureethylester (2a—c)

In einer Lösung von 0,3 g Na in 15 ml abs. C₂H₅OH erhitzt man 0,01 mol 1 (4) 5 min zum Sieden. Nach dem Erkalten wird in das dreifache Volumen H₂O eingebracht, der Niederschlag abgesaugt und aus C₂H₅OH umkristallisiert.

1^a, Mitt.: Pharmazie 28, 218 (1973)

References

1. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
2. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
3. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
4. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
5. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
6. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
7. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
8. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
9. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
10. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
11. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
12. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
13. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
14. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
15. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
16. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
17. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
18. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
19. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
20. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
21. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
22. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
23. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
24. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
25. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
26. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
27. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
28. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
29. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
30. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
31. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
32. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
33. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
34. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
35. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
36. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
37. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
38. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
39. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
40. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
41. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
42. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
43. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
44. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
45. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
46. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
47. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
48. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
49. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
50. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
51. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
52. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
53. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
54. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
55. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
56. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
57. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
58. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
59. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
60. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
61. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
62. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
63. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
64. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
65. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
66. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
67. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
68. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
69. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
70. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
71. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
72. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
73. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
74. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
75. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
76. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
77. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
78. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
79. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
80. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
81. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
82. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
83. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
84. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
85. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
86. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
87. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
88. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
89. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
90. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
91. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
92. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
93. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
94. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
95. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
96. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
97. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
98. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
99. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)
100. A. J. I. J. med. Chem. 11, 599 (1964)

Received July 25, 1978

Prof. Dr. H. Dahse
Dr. F. Key
DDR - 34 Götting
Goldberger Str. 13

Pharmazie 33, H. 10 (1978)

Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy,
University of Alexandria, Alexandria, A.R.E.

Synthesis of Some Potential Local Anesthetics

R. SOLIMAN

Local anesthetics show no marked specificity owing to their widely different chemical constitution. Ariens and Simonis [1] concluded that the receptors of these agents could not be very selective, yet even a slight change of structure can lead to a loss of activity, thus indicating that definite physical and chemical properties are of great significance in the effectiveness of local anesthetics.

Since there is no ideal local anesthetic among the drugs in use because of their considerable toxicity or rapid hydrolysis, this encourages the synthesis of twelve new benzocaine and procaine derivatives with N-substituted aminoacetyl residues (the active moiety of lidocaine).

Benzocaine and procaine were treated with chloroacetyl chloride in dry benzene and the resulting α -chloroacetamido derivatives were treated with the appropriate amine in dry benzene to afford the N-substituted aminoacetyl compounds 1—13.

Preliminary pharmacological testing revealed that compounds 1, 8 and 11 are more potent and showed longer duration of action than benzocaine and procaine.

Experimental

All m. p. are uncorrected. The IR spectra were taken as Nujol mulls with Beckman 6210 IR spectrophotometer. Microanalyses were carried out in the Microanalytical Unit, Faculty of Science, University of Cairo, Cairo, A. R. E.

1. Ethyl 4- α -chloroacetamidobenzoate

To a mixture of 16.6 g (0.1 mole) benzocaine, 5.4 g NaHCO₃ in 100 ml dry C₆H₆ was added, dropwise, with stirring, 11.3 g (0.1 mole) chloroacetyl chloride. The reaction mixture was refluxed for 30 min, filtered, concentrated and allowed to crystallize. M. p. 116 °C (as recorded). Yield: 68%.

2. 2-(Diethylamino)-ethyl 4- α -chloroacetamidobenzoate

To a mixture of 22.6 g (0.1 mole) procaine, 5.4 g NaHCO₃ in 100 ml dry C₆H₆ was added, dropwise, with stirring 11.3 g (0.1 mole) chloroacetyl chloride. The reaction mixture was refluxed for 30 min, filtered, concentrated and allowed to crystallize. M. p. 146 °C (as recorded). Yield: 80%.

3. N-[α -substituted aminoacetyl]-4-aminobenzoate Esters (1—13)

To a mixture of 0.01 mole of the above substances respectively in 25 ml abs. C₆H₅OH was added, with stirring a solution of 0.02 mole of the appropriate amine in 5 ml abs. C₆H₅OH. The reaction mixture was refluxed for 30 min, concentrated and allowed to crystallize (Table).

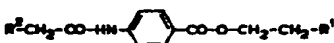
References

1. Ariens, E. J., and A. M. Simonis, Arch. int. Pharmacodyn. Therap. 141, 209 (1962)

Received July 25, 1978

Dr. Raafat Soliman
University of Alexandria
Alexandria/A.R.E.

Table



| No. | R ¹ | R ² | Yield (%) | M. p. °C | Formula | Analysis calcd. | | | found | | |
|-----|--|---|-----------|----------|---|-----------------|-----|------|-------|-----|------|
| | | | | | | C | H | N | C | H | N |
| 1 | H | N(C ₂ H ₅) ₂ | 80 | 212 | C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₃ | 64.7 | 7.9 | 10.1 | 64.7 | 8.1 | 9.9 |
| 2 | H | NHCH ₂ CH=CH ₂ | 76 | 78 | C ₁₄ H ₁₉ N ₂ O ₃ | 64.1 | 8.9 | 10.7 | 63.9 | 8.6 | 10.5 |
| 3 | H | NH(CH ₂) ₂ CH ₃ | 78 | 72 | C ₁₅ H ₂₃ N ₂ O ₃ | 64.7 | 7.9 | 10.1 | 64.4 | 8.0 | 9.7 |
| 4 | H | NH-cyclohexyl | 75 | 110 | C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₃ | 67.1 | 7.9 | 9.2 | 66.8 | 7.5 | 8.8 |
| 5 | H | piperidino | 85 | 86 | C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₃ | 66.2 | 7.6 | 9.7 | 66.5 | 7.5 | 9.5 |
| 6 | H | piperazino | 88 | 203 | C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₃ | 61.9 | 7.2 | 14.4 | 61.8 | 6.8 | 14.0 |
| 7 | H | morpholino | 82 | 206 | C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₄ | 61.6 | 6.8 | 9.6 | 61.6 | 7.3 | 9.2 |
| 8 | N(C ₂ H ₅) ₂ | N(C ₂ H ₅) ₂ | 80 | 232 | C ₁₉ H ₂₉ N ₄ O ₃ | 65.3 | 8.9 | 12.0 | 65.1 | 8.5 | 11.7 |
| 9 | N(C ₂ H ₅) ₂ | NH(CH ₂) ₂ CH ₃ | 75 | 218 | C ₁₉ H ₂₉ N ₄ O ₃ | 65.3 | 8.9 | 12.0 | 64.8 | 8.4 | 11.8 |
| 10 | N(C ₂ H ₅) ₂ | NH-cyclohexyl | 78 | 180 | C ₂₁ H ₂₉ N ₄ O ₃ | 67.2 | 8.1 | 11.2 | 67.0 | 7.8 | 10.8 |
| 11 | N(C ₂ H ₅) ₂ | piperidino | 85 | 135 | C ₂₀ H ₂₉ N ₄ O ₃ | 66.5 | 8.6 | 11.6 | 66.7 | 8.7 | 11.3 |
| 12 | N(C ₂ H ₅) ₂ | piperazino | 77 | 226 | C ₁₉ H ₂₈ N ₅ O ₃ | 63.0 | 8.3 | 15.5 | 62.6 | 8.2 | 15.0 |
| 13 | N(C ₂ H ₅) ₂ | morpholino | 80 | 114 | C ₁₉ H ₂₇ N ₄ O ₄ | 62.8 | 8.0 | 11.6 | 62.2 | 7.5 | 11.1 |

* All compounds were recrystallized from ethanol